

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 329 276

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 75 33084

(54) Nouvelles imidazolidines substituées, procédé de préparation, application comme médicament et compositions les renfermant.

(61) Classification internationale (Int. Cl.⁷). A 61 K 31/415; C 07 D 233/78.

(22) Date de dépôt 29 octobre 1975, à 15 h 34 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — «Listes» n. 21 du 27-5-1977.

(71) Déposant : ROUSSEL-UCLAF, résidant en France.

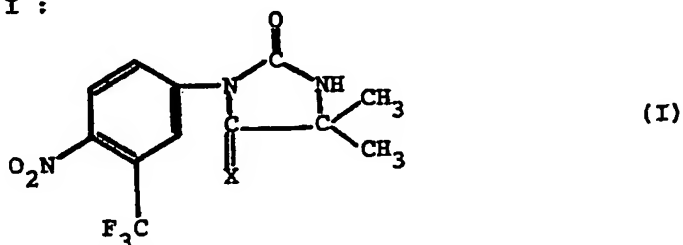
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

La présent invention, à la réalisation de laquelle ont participé MM. PERRONNET Jacques, GIRAULT Pierre et BONNE Claude, a pour objet de nouvelles imidazolines substituées, leur procédé de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

L'invention a plus précisément pour objet les composés de formule générale I :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un groupement imine, c'est-à-dire les composés dont les noms suivent :

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione et la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one;

le procédé de préparation des composés, tels que définis plus haut, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'une base tertiaire, le 2-amino 2-cyano propane sur l'isocyanate de 3-trifluorométhyl 4-nitro phényle, pour obtenir le composé de formule générale I, dans lequel X représente un groupement imino, c'est-à-dire la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one que l'on hydrolyse, éventuellement, en milieu acide, pour obtenir le composé de formule générale I, dans lequel X représente un atome d'oxygène, c'est-à-dire la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione.

Ces composés sont doués de propriétés pharmacologiques intéressantes ; on a constaté notamment qu'ils inhibaient les effets des androgènes sur les récepteurs périphériques, sans porter atteinte au fonctionnement normal de l'hypophyse.

Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent chez le rat cette activité anti-androgène.

Du fait de leur activité anti-androgène et de leur innocuité sur le fonctionnement hypophysaire, les composés de l'invention peuvent être utilisés en thérapeutique, d'une part, chez les adolescents sans craindre un arrêt de croissance, d'autre part, chez les adultes sans avoir à redouter certains effets d'une castration chimique.

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione et la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one trouvent notamment leur emploi comme médicament pour le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate, de l'hirsutisme, de l'acné, de la séborrhée et de l'hyperpilosité.

Elles peuvent trouver également leur application dans le domaine vétérinaire.

Elles peuvent être utilisées par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

L'invention a également pour objet l'application de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione et de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one, à titre de médicament, notamment de médicament ayant une activité anti-androgène.

L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formule générale I.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 100 mg à 5 g par jour chez l'homme, par voie orale.

L'invention concerne aussi un procédé de préparation de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione et de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'une base tertiaire, le 2-amino 2-cyano propane sur l'isocyanate de 3-trifluorométhyl 4-nitro phényle, pour obtenir le composé de formule générale I, dans lequel X représente un groupement imino, c'est-à-dire la 1-(3'-trifluoromé-

thyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one que l'on hydrolyse, éventuellement, en milieu acide, pour obtenir le composé de formule générale I, dans lequel X représente un atome d'oxygène, c'est-à-dire la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione.

La base tertiaire, en présence de laquelle est effectuée la condensation du 2-amino 2-cyano propane avec l'isocyanate de 3-trifluorométhyl 4-nitro phényle, peut être notamment la pyridine, la méthyl éthyl pyridine ou la triéthylamine.

Cette condensation est effectuée avantageusement au sein d'un solvant organique, tel que le tétrahydrofurane, l'éther, l'éther isopropylique.

L'acide, en présence duquel est effectuée l'hydrolyse de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one, peut être notamment l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans lui conférer, toutefois, aucun caractère limitatif.

Exemple 1 : Préparation de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione

Stade A : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one :

Dans 500 cm³ de tétrahydrofurane, on introduit 49,6 g d'isocyanate de 3-trifluorométhyl 4-nitro phényle, 1 cm³ de triéthylamine, puis, rapidement, 18 g de 2-amino 2-cyano propane, agite pendant 72 heures à 20°C, concentre à sec par distillation sous pression réduite, chromatographie le résidu sur gel de silice en éluant avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone (8 - 2) et obtient 27 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one. F = 168°C.

Analyse : C₁₂H₁₁F₃N₄O₃ = 316,235

Calculé : C % 45,57 H % 3,50 N % 17,71

Trouvé : 45,6 3,6 17,5

Spectre I. R. (Chloroforme)

Absorption à 3442 cm⁻¹, caractéristique de NH, absorption à 1755 cm⁻¹, caractéristique de C = O, absorption à 1673 cm⁻¹, caractéristique de C = N, absorptions à 1615 et 1595 cm⁻¹, caractéristiques du noyau aromatique, absorptions à 1542, 1492 et 1355 cm⁻¹, caractéristiques de NO₂.

Stade B : 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imi-

dazoline_2,5-dione :

Dans un mélange de 35 cm³ de solution aqueuse d'acid chlorhydrique à 22°Bé et de 35 cm³ d'eau, on introduit 10 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one, porte la suspension au reflux pendant une heure, refroidit à 20°C, verse dans l'eau, isole, par essorage, le précipité formé, le lave, le sèche et obtient 9,5 g de 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione. F = 149°C.

Un échantillon de pureté microanalytique est obtenu par cristallisation dans l'éthanol. F = 149°C.

Analyse : C₁₂H₁₀F₃N₃O₄

Calculé : C % 45,43 H % 3,17 F % 17,96 N % 13,24

Trouvé : 45,5 3,4 17,9 12,9

Spectre I. R. (Chloroforme)

Absorption à 3438 cm⁻¹, caractéristique de NH, absorptions à 1792 et 1734 cm⁻¹, caractéristiques de C = O, absorptions à 1613, 1597 et 1501 cm⁻¹, caractéristiques du noyau aromatique, absorptions à 1545, 1358 et 1349 cm⁻¹, caractéristique de NO₂.

Exemple 2 :

On a préparé un comprimé ayant la composition suivante :

- 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione..... 100 mg ;
- Excipient q. s. pour un comprimé terminé à..... 300 mg.

(Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

Exemple 3 : Etude pharmacologique de la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione (Composé A)

Les tests sont effectués sur des rats Sprague-Dawley castrés par voie scrotale sous anesthésie à l'éther. Les produits sont administrés en solution dans l'huile de sésame contenant 5 % d'alcool benzylique sous un volume de 0,1 ml.

A) Activité anti-androgène chez le rat :

Des groupes de 5 rats mâles castrés pesant 75 ± 5 g reçoivent quotidiennement pendant sept jours des administrations simultanées par voie sous-cutanée de propionate de testostérone (50 µg/rat/jour) et du produit à tester (1 mg/rat/jour).

Les animaux sont sacrifiés vingt-quatre heures après la dernière administration ; la prostate et les vésicules séminales sont prélevées et fixées pendant vingt-quatre heures dans une solution saline isotonique de formol à 10 %, puis disséquées et pesées.

L'inhibition de l'augmentation pondérale des organes génitaux induite par l'androgène permet l'appréciation de l'activité anti-androgène du produit étudié.

Des groupes témoins ne subissent aucun traitement et d'autres groupes reçoivent seulement le propionate de testostérone ou le produit à tester.

Les variances des poids de prostate ou de vésicules séminales sont homogénéisées par transformation logarithmique selon BARTLETT (J. Roy. Stat. Soc., 1937, Suppl. 4, 137) et l'homogénéité est vérifiée par le test de BARTLETT (Biometrics, 1947, 3, 39). Les résultats sont analysés par analyse factorielle.

Les valeurs rapportées dans les tableaux représentent les moyennes accompagnées de l'erreur type.

Les résultats suivants ont été obtenus :

| Groupes | Vésicules séminales | Prostate ventrale |
|---|---------------------|-------------------|
| | (Poids en mg) | (Poids en mg) |
| Témoin..... | 11,5 ± 0,9 | 16,8 ± 1,0 |
| Propionate de testostérone..... | 79,6 ± 8,1 | 90,3 ± 7,0 |
| Composé A..... | 12,3 ± 0,8 | 15,0 ± 1,3 |
| Propionate de testostérone + Composé A..... | 17,2 ± 2,9* | 45,0 ± 4,3* |

* Analyse factorielle $p \leq 0,01$

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione provoque un pourcentage d'inhibition de l'augmentation pondérale des vésicules séminales de 92 % et de la prostate de 61 %. Ce produit montre donc une bonne activité anti-androgène vis-à-vis du propionate de testostérone.

B) Test d'inhibition de l'incorporation prostatique de la radio-activité après injection d'une dose traceuse de 3H-testostérone chez le rat :

Des groupes de 3 rats mâles castrés pesant 70 ± 10 g, castrés depuis vingt-quatre heures, reçoivent en injection sous cutanée 5 mg de produit à tester. Seize heures après, les animaux reçoivent

La radio-activité des échantillons est mesurée après addition de 15 ml de liquide scintillant.

| 10 | Groupes | Incorporation | Pourcentage |
|----|----------------|---------------|--------------|
| | | d. p. m/mg* | d'inhibition |
| | Témoins..... | 114 ± 4 | - |
| | Composé A..... | 35 ± 8 | 68 % |

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazole 2,5-dione diminue donc l'incorporation de l'hormone tritiée dans la prostate.

Les tests sont effectués de façon analogue à ceux de l'exemple 3.

A) Activité anti-androgène chez le rat :

| Groupes | Vésicules séminales (Poids en mg) | Prostate ventrale (Poids en mg) |
|---|--------------------------------------|------------------------------------|
| Témoin..... | 7,7 ± 0,7 | 11,9 ± 0,7 |
| Propionate de testostérone..... | 100,3 ± 6,1 | 105,6 ± 5,0 |
| Composé B..... | 10,9 ± 1,1 | 14,5 ± 0,4 |
| Propionate de testostérone + Composé B..... | 29,1 ± 3,5* | 66,3 ± 5,5* |

* Analyse factorielle $p \leq 0,01$

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one provoque un pourcentage d'inhibition de l'augmentation pondérale des vésicules séminales de 77 % et de la prostate de 43 %. Ce produit montre donc une bonne activité anti-androgène vis-à-vis du propionate de testostérone.

B) Test d'inhibition de l'incorporation de la radio-activité après injection d'une dose traceuse de 3H-testostérone chez le rat :

| Groupes | Incorporation d. p. m/mg* | Pourcentage d'inhibition |
|----------------|------------------------------|-----------------------------|
| Témoin..... | 138 ± 8 | - |
| Composé B..... | 80 ± 9 | 42 |

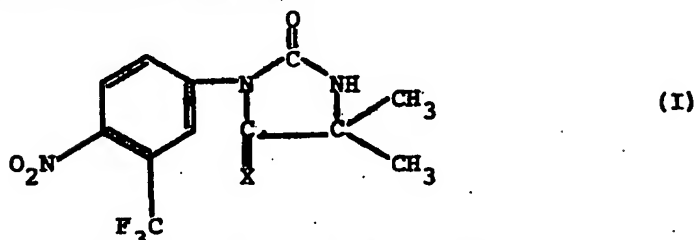
* d. p. m/mg : désintégration par minute par mg de tissu prostatique frais.

Conclusion :

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one diminue donc l'incorporation de l'hormone tritiée dans la prostate.

REVEN DICATION S

1. Les composés de formule générale I :



dans laquelle X représente un atome d'oxygène ou un groupement

5 imine, c'est-à-dire les composés dont les noms suivent :

La 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione et la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl 5-imino imidazoline 2-one.

2. Un procédé de préparation des composés, tels que définis à la
 10 revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir, en présence d'une base tertiaire, le 2-amino 2-cyano propane sur l'isocyanate de 3-trifluorométhyl 4-nitro phényle, pour obtenir le composé de formule générale I, dans lequel X représente un groupement imino, c'est-à-dire la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-
 15 diméthyl 5-imino imidazoline 2-one que l'on hydrolyse, éventuellement, en milieu acide, pour obtenir le composé de formule générale I, dans lequel X représente un atome d'oxygène, c'est-à-dire la 1-(3'-trifluorométhyl 4'-nitro phényl) 4,4-diméthyl imidazoline 2,5-dione.

20 3. Application des composés de formule générale I, tels que définis à la revendication 1, à titre de médicament, notamment de médicament ayant une activité anti-androgène.

4. Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments,
 25 tels que définis à la revendication 3.